9.1. AFECTAREA RENALĂ ÎN PARAPROTEINEMII

I. Definiţie. Diagnostic. Clasificare

Imunoglobulinele (Ig) monoclonale se definesc prin structura unică, atât a lanţului greu, cât şi a lanţului uşor şi a specificităţii idiotipice. Ele sunt rezultatul unei *proliferări monoclonale limfocitare B,* benigne sau maligne.

Existenţa unei Ig monoclonale poate fi depistată în serul sau/şi în urina pacienţilor, prin electroforeza proteinelor.

Electroforeza proteinelor serice este indicată fie cu ocazia unui bilanţ biologic sistematic, fie în prezenţa unei VSH crescute, aparent neexplicate, fie într-un anumit context clinic. Ea relevă o bandă (*pic* sau *spike*) *monoclonală* (foarte îngustă) în regiunea γ, β sau α_2. *Imunoelectroforeza şi/sau imunofixarea* sunt mai sensibile şi permit, în plus, *identificarea* Ig monoclonale (care se mai numeşte proteină sau *component "M"* sau *paraproteină*); în peste 70% din cazuri, această paraproteină este de tip IgG sau IgA.

Electroforeza proteinelor urinare este adesea indicată în faţa unei proteinurii recent descoperite, mai ales la un subiect în vârstă de peste 50 ani. Aceasta relevă "vârful" monoclonal, iar imunoelectroforeza/imunofixarea evidenţiază fie o *Ig monoclonală completă*, fie doar *lanţuri uşoare monoclonale* (κ sau λ). Această proteinurie cu lanţuri uşoare este denumită *proteinurie Bence-Jones*. (De menţionat că, adesea, bandeletele urinare nu detectează acest tip de proteinurie!).

Paraproteinemiile (*gamapatii monoclonale*) se clasifică astfel:

A. Benigne (70%)

- Reacţionale
  - Deficite imunitare (congenitale, SIDA etc),
  - Boli infecţioase, în special virale (VHB, VHC, EBV, CMV, HIV),
  - Boli autoimune (sdr. Sjögren, PR, LES),
  - Hepatită cronică activă,
  - Boli de stocaj (Gaucher)
- De natură (semnificaţie) nedeterminată (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) – se caracterizează prin:
  - component M în cantitate mică,

Manual de nefrologie

- plasmocite medulare < 10%,
- absenţa leziunilor litice osoase,
- absenţa anemiei şi a trombocitopeniei,
- absenţa afectării renale,
- evoluţie imprevizibilă: transformarea malignă (mielom) este posibilă! (24% în 30 ani), de unde necesitatea supravegherii bianuale.

B. Maligne (30%)

- Mielomul multiplu,
- Boala Waldenström,
- Leucemia limfoidă cronică şi limfoame maligne cu celule B.

II. Mielomul multiplu

Este o *proliferare malignă monoclonală de plasmocite* în măduva osoasă, care secretă o Ig monoclonală. *Etiologia* bolii este necunoscută.

MM reprezintă *cea mai frecventă tumoră malignă osoasă a adultului şi a doua hemopatie malignă,* după LLC. Incidenţa este de 3-4 cazuri/100.000 loc./an. Vârsta medie a diagnosticului este *65 ani*. Se întâlneşte mai frecvent la rasa neagră şi la sexul masculin.

1. Patogeneza MM (fig. 1) este iniţiată de un factor necunoscut, care induce *anomalii cromosomiale* într-o celulă B. Aceste anomalii se asociază cu *proliferarea necontrolată* a unei clone de plasmocite imature (*celula mielomatoasă*), care *se acumulează* în măduva osoasă. Consecinţele acestei proliferări plasmocitare sunt următoarele:

- Celulele *diseminează* prin circulaţia sangvină, invadând măduva mai multor oase (de unde denumirea de mielom multiplu) şi, uneori, şi alte organe (rinofaringe, ficat, rinichi etc). Invazia măduvei determină ***insuficienţă medulară***, manifestată prin anemie, leucopenie şi trombocitopenie.
- Plasmocitele maligne secretă IL-6 (care acţionează ca un hormon autocrin, stimulând proliferarea tumorală), precum şi alte citokine (IL-1, TNFα, TGFβ), ce induc *activarea osteoclastelor*. În plus, celulele tumorale inhibă osteoblastele şi osteocalcina.

Manual de nefrologie

Ca urmare, se produce o ***distrucţie osoasă***, ce se traduce prin osteoporoză, leziuni litice osoase, fracturi, tasări vertebrale şi hipercalcemie.

- Clona plasmocitară secretă o *Ig monoclonală* (formată dintr-un lanţ greu de tip γ, α, δ sau ε şi un lanţ uşor de tip κ sau λ), care poate fi completă şi funcţională, sau anormală, cu lanţuri uşoare în exces (50%) sau exclusiv lanţuri uşoare (până la 20% din cazuri). Prezenţa masivă a acestei paraproteine în sânge se asociază cu hiperproteinemie, hipervolemie şi hipervâscozitate. Dar consecinţele cele mai importante rezultă din ***depunerea*** *sa în diverse ţesuturi şi organe* – în special la nivelul *rinichilor*.

2. Manifestările clinice ale MM sunt polimorfe şi constau în:

- *Manifestări osoase*: dureri (lombare, costale, ale membrelor, craniului, bazinului); fracturi patologice (costale, vertebrale, de col femural – care pot reprezenta modalitatea de debut a bolii în 30% din cazuri); modificări radiologice: lacune fără osteocondensare marginală (la nivelul craniului, coastelor, bazinului), demineralizare osoasă difuză (în special rahidiană), tasări vertebrale (dorsale sau lombare).
- *Manifestări renale* (vezi mai jos).
- *Manifestări neurologice*: compresie medulară (paraplegie); neuropatie periferică (secundară amiloidozei AL, depozitelor de lanţuri uşoare non-fibrilare sau depozitelor de Ig în vasa nervorum); sindrom de hipervâscozitate – confuzie, torpoare, comă (reversibilă după scăderea protidemiei); meningită (prin infiltraţie plasmocitară); sindrom de canal carpian (prin amiloidoză).
- *Manifestări hemoragice*, care rezultă din: reducerea adezivităţii plachetare (mai ales în cazul unei hiperproteinemii severe), alungirea timpului de trombină (deoarece Ig monoclonală poate afecta polimerizarea fibrinei), trombocitopenie (în cadrul insuficienţei medulare), deficit de factor X (care este absorbit pe substanţa amiloidă).
- *Amiloidoza* (20%) este de tip AL (formată din lanţuri uşoare de Ig). Localizarea sa este în special musculară, neurologică, articulară, cutanată şi cardiacă, mai rar hepatică şi renală. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt: sindromul de canal carpian, macroglosia, hipotensiunea ortostatică şi cardiomiopatia restrictivă.

Loc pentru Fig. 1

Manual de nefrologie

- *Complicaţiile infecţioase* sunt secundare deficitului de Ac şi deficitului cantitativ şi calitativ al neutrofilelor. Imunitatea celulară este conservată (cu excepţia tratamentului imunosupresor). Infecţia "clasică" asociată MM este pneumonia pneumococică. Se mai pot întâlni infecţii stafilococice, streptococice, cu *Haemophilus influenzae* sau herpes zoster.

- *Manifestările cutanate* sunt polimorfe: noduli (prin infiltrarea plasmocitară a pielii), xantomatoză, piodermită gangrenoasă, necroză papuloasă, lichen amiloid etc.

- *Simptomele de hipervâscozitate sangvină* sunt relativ rare în MM, spre deosebire de macroglobulinemia Waldenström (cu IgM), unde apar în circa 50%. Constau în sângerări (purpură, echimoze, epistaxis, hemoragii digestive) şi tulburări neurologice (tulburări vizuale, cefalee, insomnie, semne de ischemie cerebrală).

- *Semne de hipercalcemie* (30%): astenie, sete, greaţă.

3. Explorări paraclinice:

Hematologice: anemie, leucopenie, trombocitopenie, tulburări de coagulare, prezenţa de plasmocite monoclonale circulante sau chiar leucemie cu plasmocite.

Mielograma evidenţiază plasmocite în procente variabile (din cauza repartiţiei neomogene a proliferării), care pot fi normale morfologic sau distrofice.

Proteinograma serică arată hiperprotidemie totală (80–150 g/l) şi pic monoclonal la electroforeză (localizat în regiunea γ, β sau α_2). Imunoelectroforeza şi/sau imunofixarea identifică paraproteina. Aceasta poate fi, cel mai frecvent, de tip IgG (50-60%), IgA (20-25%) sau lanţ uşor (10%, mai frecvent de tip κ). Prezenţa IgM (12%) este caracteristică macroglobulinemiei Waldenström. Foarte rar se întâlnesc: IgD (2%), IgE (0,01%), lanţ greu exclusiv (< 1%), ≥ 2 paraproteine (2%) sau nici o paraproteină (MM nesecretant, 1%).

Se asociază adesea: hipoalbuminemie, creşterea β2-microglobulinei, a CRP şi a IL-6.

Explorarea osoasă relevă: hipercalcemie, hipercalciurie, creşterea fosfatazei alcaline, leziuni osoase radiologice – osteoporoză difuză (cel mai frecvent), leziuni litice multiple (93%) sau solitare (3%), tasări vertebrale, fracturi. Scintigrafia osoasă poate fi utilă pentru screening-ul leziunilor.

Manual de nefrologie

Anomalii urinare: proteinurie Bence-Jones, adesea insuficienţă renală cronică sau acută, uneori albuminurie până la sindrom nefrotic, excepţional sindrom Fanconi.

4. Diagnosticul MM necesită cel puţin două criterii din următoarele patru:

- *Plasmocitoză medulară ≥ 20% (sau < 20% dacă este monoclonală),*
- *Paraproteină monoclonală serică,*
- *Lanţuri uşoare monoclonale în urină,*
- *Leziuni litice osoase radiologice.*

5. Clasificarea MM, în funcţie de masa tumorală (după *Durie şi Salmon*):

- ***Stadiul I***: MM cu masă tumorală redusă (< $0{,}6^{12}$ celule/m^2) – necesită *toate* criteriile următoare:
  - Hb > 10 g/dl
  - Calcemie < 12 mg/dl (3 mmol/l)
  - Absenţa leziunilor osoase şi a tumorilor plasmocitare
  - Nivel scăzut al paraproteinei: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, proteine Bence-Jones urinare < 4 g/24 h.
- ***Stadiul II***: MM cu masă tumorală intermediară – implică absenţa unuia dintre criteriile stadiului I, dar şi absenţa criteriilor stadiului III.
- ***Stadiul III***: MM cu masă tumorală mare (> $1{,}2^{12}$ celule/m^2) – necesită *cel puţin unul* dintre criteriile următoare:
  - Hb < 8,5 g/dl
  - Calcemie > 12 mg/dl (3 mmol/l)
  - Leziuni osoase multiple
  - Nivel ridicat al paraproteinei: IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, proteine Bence-Jones urinare > 12 g/24 h.

Subclasificare:

A. *creatinina < 2 mg/dl*

B. *creatinina ≥ 2 mg/dl*

6. Prognosticul MM depinde de:

Manual de nefrologie

- *Stadiul clinic*, conform clasificării de mai sus. Supravieţuirea pacienţilor trataţi cu Melfalan este > 5 ani în stadiul I şi doar 20 luni în stadiul III.
- *Vârsta* pacientului
- *β2-microglobulina* > 3 mg/l semnifică un prognostic nefavorabil.
- *CRP* (se corelează direct cu activitatea IL-6) > 6 mg/l indică de asemenea un prognostic negativ.
- *Tipul histologic* al MM: plasmocitar, plasmoblastic sau mixt.

7. Complicaţiile MM sunt: renale, osoase, neurologice, hematologice, infecţioase, la care se adaugă riscul de leucemie asociat chimioterapiei. Dintre aceste complicaţii, riscul cel mai mare de mortalitate se asociază cu *infecţiile* şi cu *insuficienţa renală*.

8. Tratament

a) Terapiile uzuale

- Schema *Melfalan + Prednison* (M/P), numită şi "*cura Alexanian*", a fost introdusă în 1970 şi rămâne şi astăzi tratamentul clasic ("standardul de aur") pentru majoritatea pacienţilor. Doze: Melfalan 0,2 mg/kg/zi + Prednison 2 mg/kg/zi, 4 zile, odată pe lună, timp de 12 luni. Are avantajul de a fi simplă, necostisitoare, se poate administra ambulator şi pe cale orală. În loc de Melfalan se poate folosi Ciclofosfamida, în aceeaşi doză. Un răspuns la tratament se obţine la 60% dintre pacienţi, dar remisiune completă numai la 3%.
- *Polichimioterapiile* VMCP-VBAP şi ABCM (V = vincristina, C = ciclofosfamida, A = adriamicina, B = BCNU) au avantaje discutabile în raport cu M/P. Ar putea fi superioare la pacienţii cu elemente de prognostic negativ.
- Schemele *VAD* şi *VAMP* (V = vincristina, A = adriamicina, D = dexametazona în doze mari, MP = metilprednisolon în doze mari) au avantajul unei inducţii mai rapide a remisiunii şi al unei toxicităţi medulare reduse, ce permite ulterior administrarea unei terapii intense. Totuşi, faţă de M/P, nu prelungesc supravieţuirea.
- Regimul mixt *M/D* combină avantajele M/P şi VAD. Dexametazona în doză mare, administrată pe cale orală, permite o inducţie rapidă şi nu este mielotoxică, dar creşte riscul infecţios (se asociază cu antibioterapie profilactică).

Manual de nefrologie

b) Terapiile intense

- *Melfalan I.V. 140 mg/m^2* determină remisiune completă la 20-30% dintre pacienţi, ameliorează calitatea vieţii şi produce remisiuni acceptabile la pacienţii care nu răspund la chimioterapia uzuală. Dezavantajele sunt: mielosupresia severă, uneori ireversibilă (asociată cu o mortalitate de 10-20%) şi probabilitatea redusă de a creşte supravieţuirea, dat fiind că majoritatea pacienţilor nu realizează remisiune completă.
- *Iradierea corporală totală (ICT)* se utilizează împreună cu chimioterapia intensă, înainte de grefa meduloosoasă.
- *Grefa de măduvă osoasă* sau de celule-suşă medulare se practică fie după o chimioterapie de inducţie rapidă VAD sau VAMP (la cei care răspund), fie după o chimioterapie intensă asociată cu ICT. Există două tipuri de grefă: *autografa* (de celule-suşă medulare sau de celule-suşă recoltate din sângele periferic prin citafereză) şi *alografa* (transplant de măduvă de la un donator sănătos înrudit sau neînrudit, dar histocompatibil HLA). Efectuată precoce (MM stadiul I), determină rezultate bune: 30% dintre pacienţii la care se obţine remisiune completă se menţin astfel şi după 6 ani. Asocierea terapie de inducţie + terapie intensă + autografă determină remisiune completă la 30-50% din cazuri şi prelungirea supravieţuirii. Pe de altă parte, este o terapie toxică, grevată de o mortalitate ridicată: 20-30%. Pentru accelerarea restaurării hematopoiezei, se pot asocia după grefă G-CSF sau GM-CSF. În concluzie, grefa medulară rămâne totuşi un tratament costisitor, de înaltă specialitate, aplicabil, de regulă, doar la pacienţi relativ tineri (< 55 ani), cu stare generală bună şi fără insuficienţă renală.

c) Interferonul-alfa se poate utiliza în trei circumstanţe: a) în faza de platou după terapia de inducţie, la pacienţii responderi, (situaţie în care permite întârzierea recăderilor şi ameliorează calitatea vieţii); b) în faza de inducţie, împreună cu chimioterapia (creşte durata remisiunii şi supravieţuirea); c) în monoterapie, ca tratament de inducţie la pacienţii cu mielom indolent, stadiul I.

d) Radioterapia locală este indicată pentru controlul durerii şi a leziunilor osoase locale.

e) Bifosfonaţii (precum pamidronatul) sunt inhibitori potenţi ai resorbţiei osoase. Se indică pentru tratamentul leziunilor osoase constituite, pentru prevenirea apariţiei unor noi leziuni, ca şi pentru prevenirea şi tratarea hipercalcemiei. Tratamentul cu bifosfonaţi

Manual de nefrologie

permite reducerea complicaţiilor osoase (fracturi, compresie medulară), ameliorarea durerilor şi a calităţii vieţii.

f) Eritropoietina este indicată pentru tratamentul anemiei.

III. Afectarea renală în proliferările limfoplasmocitare

Paraproteinele se depun la nivelul rinichilor, sub forme diferite (fig. 2), determinând o mare varietate de leziuni tubulare, glomerulare şi interstiţiale (tabel 1), cu manifestări clinice diverse (tabel 2). Polimorfismul acestor depozite depinde atât de anumite proprietăţi fizico-chimice ale lanţurilor uşoare monoclonale, cât şi de caracteristicile mediului intrarenal. La afectarea renală contribuie, în plus, şi alţi factori, precum deshidratarea sau hipercalcemia.

Loc pt Fig. 2

Loc pt. Tabel 1

Loc pt. Tabel 2

1. Tubulopatia mielomatoasă (TM, "nefropatia mielomatoasă" sau "nefropatia cu cilindri de lanţuri uşoare") este *cea mai importantă şi frecventă* formă de afectare renală în MM. Se întâlneşte la aproape jumătate dintre pacienţii cu MM şi la peste 2/3 dintre cei cu MM şi insuficienţă renală.

Factorii de risc pentru TM sunt:

- *Stadiul (masa tumorală)*: 15-20% dintre pacienţii în stadiul II B, 70-80% dintre cei în stadiul III B;
- *Proteinuria Bence-Jones*: 7% din cazurile cu PBJ < 0,5 g/24 h, 40% din cazurile cu PBJ > 2 g/24 h;
- *Tipul paraproteinei*: IgD > κ = λ > IgA > IgG

Patogeneza TM (fig. 3) este explicată astfel:

Lanţurile uşoare de Ig monoclonală, având o masă moleculară mică (22 kD), sunt *filtrate glomerular liber*, după care ajung în lumenul *tubului proximal*, unde sunt *reabsorbite şi catabolizate*. Capacitatea tubului proximal de a absorbi şi metaboliza

Manual de nefrologie

lanţurile uşoare este însă depăşită de cantitatea mare de paraproteine şi afectată de leziunile tubulare induse de acestea. În consecinţă, un debit important de lanţuri uşoare ajunge la nivelul *tubilor distali*. Aici, ele se agregă cu *proteina Tamm-Horsfall*, pentru a forma *cilindri mielomatoşi*. (Proteina Tamm-Horsfall este o proteină glicozilată acidă, sintetizată de celulele ramurii ascendente a ansei Henle, ce reprezintă proteina principală a urinii normale şi componenta fundamentală a tuturor cilindrilor urinari). Cilindrii mielomatoşi astfel formaţi *precipită* şi *obstruează tubii distali*. De asemenea, ei determină *leziuni tubulare directe* şi *leziuni interstiţiale*. Consecinţa acestor leziuni este *insuficienţa renală*.

Loc pt Figura 3

Factorii ce pot *precipita* TM sunt:

- *Hipercalcemia* – care induce deshidratare (prin vărsături sau/şi prin diabet insipid nefrogen), nefrocalcinoză şi creşterea toxicităţii tubulare a lanţurilor uşoare şi a agregării acestora cu proteina T-H;
- *Deshidratarea* – ce poate surveni ca urmare a vărsăturilor, diareei sau unei stări febrile;
- *Infecţiile urinare*;
- *Produşii de contrast iodaţi* (favorizează precipitarea cilindrilor);
- *Medicamentele nefrotoxice* (AINS, aminoglicozide).

Din punct de vedere *anatomo-patologic*, în microscopie optică, *cilindrii* mielomatoşi sunt voluminoşi, adesea numeroşi, predomină în tubii distali şi colectori. Sunt policromatofili la coloraţia tricromică Masson, denşi, fracturaţi şi înconjuraţi de o reacţie giganto-celulară (foarte caracteristică). Imunofluorescenţa identifică lanţuri uşoare κ sau λ, asociate cu proteina T-H. *Tubii* distali şi proximali prezintă leziuni degenerative, atrofia epiteliului şi rupturi ale membranei bazale tubulare. În *interstiţiu* se găseşte o reacţie celulară inflamatorie, edem şi fibroză. Glomerulii sunt, de regulă, normali.

Manifestările clinice ale TM sunt (pe lângă semnele caracteristice MM: dureri osoase, anemie etc): *insuficienţa renală, proteinuria Bence-Jones* şi *albuminuria minimă* (< 1 g/24 h), *fără hematurie*.

Manual de nefrologie

Prognosticul TM este rezervat, atât din punct de vedere renal, cât şi al supravieţuirii pacienţilor. Insuficienţa renală este ireversibilă în jumătate din cazuri. Supravieţuirea medie a pacienţilor cu MM şi insuficienţă renală este 17 luni (faţă de 30-40 luni în absenţa insuficienţei renale). Dacă insuficienţa renală este reversibilă, supravieţuirea medie este 2 ani; în schimb, dacă aceasta este ireversibilă, supravieţuirea se reduce la numai 5 luni!

Loc pt. Tabel 3

Tratamentul TM are următoarele obiective:

- *Reducerea precipitării urinare a lanţurilor uşoare*
- *Scăderea producţiei de lanţuri uşoare*
- *Tratamentul de epurare extrarenală (dializa)*

Reducerea precipitării urinare a lanţurilor uşoare se realizează prin:

- *Hidratarea* pacientului (urmărind obţinerea unei diureze > 3 l/24 h);
- *Alcalinizarea urinii* (obiectiv: pH urinar ≥ 7) – creşte solubilitatea proteinei T-H şi diminuează agregarea acesteia cu lanţurile uşoare de Ig;
- *Oprirea administrării de medicamente nefrotoxice* (AINS, aminozide etc);
- *Tratarea infecţiilor urinare*;
- Colchicina (?)

Aceste măsuri terapeutice sunt suficiente pentru ameliorarea funcţiei renale la majoritatea pacienţilor cu MM care se prezintă cu insuficienţă renală.

Chimioterapia:

Schema M/P este *de elecţie*, dar are, totuşi, ca dezavantaje efectul antitumoral lent şi necesitatea reducerii dozelor de Melfalan, care se elimină pe cale renală.

Schema VAD are drept avantaje remisiunea mai rapidă şi metabolizarea hepatică a medicamentelor. Procentul de remisiuni este mai mare, dar durata remisiunii şi a supravieţuirii sunt echivalente cu cele obţinute cu schema M/P. Schema VAD este eficace pentru tratamentul recăderilor (se obţin remisiuni în 40% din cazuri) şi al MM refractare (remisiuni în 25%). Dezavantajul principal este toxicitatea ridicată.

Interferonul α2b recombinant se administrează simultan cu chimioterapia sau ca tratament de întreţinere. Toxicitatea renală este rară, dar posibilă.

Manual de nefrologie

Tratamentele intense – chimioterapia în doze mari ± iradierea corporală totală ± grefa de măduvă/celule-suşă – sunt indicate pentru pacienţii tineri, fără insuficienţă renală sau cu insuficienţă renală ameliorată rapid după chimioterapia uzuală.

Plasmafereza se poate asocia chimioterapiei şi celorlate măsuri terapeutice. Reduce rapid concentraţia sangvină a lanţurilor uşoare, dar eficacitatea pe termen mai lung este neclară.

Dializa este indicată tuturor pacienţilor cu MM şi insuficienţă renală acută sau cronică terminală, cu excepţia cazurilor refractare la chimioterapie. Trebuie iniţiată precoce, pentru a se evita complicaţiile uremiei. Dializa peritoneală are o eficacitate similară hemodializei şi este, teoretic, capabilă să epureze mai bine lanţurile uşoare de Ig; pe de altă parte, riscul de peritonită este relativ ridicat (din cauza leucopeniei şi imunosupresiei induse de chimioterapie). Supravieţuirea în dializă a pacienţilor cu MM este redusă: 50% la 1 an şi 25% la 2 ani. Totuşi, ameliorarea funcţiei renale este posibilă chiar după câteva luni de dializă.

2. Sindromul Fanconi este expresia unei disfuncţii tubulare proximale, care, în forma completă, constă în: glucozurie normoglicemică, aminoacidurie totală şi hiperfosfaturie cu hipofosfatemie (care se poate complica cu osteomalacie). Mai rar, se pot asocia: acidoză tubulară de tip II (prin pierdere de bicarbonaţi), hipouricemie, hipokaliemie, hipocalcemie.

Sindromul Fanconi se întâlneşte rar în MM, deşi alterările tubulare proximale anatomo-patologice sunt frecvente. În patogeneza acestui sindrom sunt implicate lanţuri uşoare de Ig cu proprietăţi fizico-chimice particulare (regiunea V rezistentă la proteoliză). Aceste lanţuri sunt endocitate în reticulul endoplasmic şi în lizozomii celulelor tubulare proximale, dar, fiind rezistente la proteoliză, se acumulează sub formă de cristale, care provoacă, la rândul lor, alterări tubulare structurale şi funcţionale.

Examenul histologic evidenţiază prezenţa cristalelor (ce se colorează cel mai bine cu albastru de toluidină) în celulele tubulare proximale, uneori şi în lumenul tubilor, precum şi în celulele tubulare distale şi în cilindrii mielomatoşi. Se asociază leziuni degenerative ale celulelor tubulare (vacuolizare, pierderea marginii în perie, descuamare parţială), atrofii tubulare segmentare, infiltrate celulare şi fibroză interstiţială focală.

Manual de nefrologie

Examenul în imunofluorescenţă al cristalelor evidenţiază lanţuri uşoare de Ig monoclonale (în special de tip κ). În microscopie electronică, cristalele apar de formă romboidă, hexagonală sau ascuţită.

3. Amiloidoza imunoglobulinică este constituită din lanţuri uşoare de Ig (amiloidoză AL), în special de tip λ (de 2-3 ori mai frecvent decât de tip κ) şi, foarte rar, din lanţuri grele (amiloidoză AH). Poate fi asociată MM (5-10% din cazurile de MM), mai rar altor boli limfoproliferative (Waldenström, LLC, limfoame B) sau primitivă – cel mai frecvent, fără o proliferare plasmocitară malignă evidentă (vezi capitolul „Amiloidoza renală"). Afectarea cardiacă şi renală sunt predominante, dar pot fi afectate şi alte organe: tub digestiv, piele, aparat respirator, sistem nervos periferic etc. Durata medie de supravieţuire este de 4 – 15 luni.

Afectarea renală este caracterizată *histologic* prin depozite predominant *glomerulare,* localizate în mezangiu (depozite amorfe *nodulare*) şi în pereţii capilarelor, ducând la obliterarea progresivă a glomerulilor. De asemenea, se pot întâlni depozite tubulare (în membrana bazală tubulară), interstiţiale şi vasculare (arteriole, vasa recta).

Clinic, se manifestă prin proteinurie neselectivă, adesea cu *sindrom nefrotic*. Hematuria lipseşte, iar HTA este moderată. Se poate complica cu tromboza venei renale. Evoluţia către IRC terminală se produce în câteva luni până la câţiva ani. Particularităţile IRC asociate amiloidozei sunt: *persistenţa unei proteinurii importante* (chiar nefrotice) şi a unor *dimensiuni renale normale sau crescute*. Hemodializa este prost tolerată la pacienţii cu afectare cardiacă şi/sau neuropatie autonomă. Transplantul renal se asociază cu un risc de recurenţă a amiloidozei pe grefonul renal de 30%.

4. Boala depozitelor de Ig monoclonale (BDIM) a fost descrisă de *Antonovych şi Randall* (1973, 1976). Există trei entităţi, similare din punct de vedere clinic şi histologic:

- *Boala depozitelor de lanţuri uşoare*
- *Boala depozitelor de lanţuri uşoare şi grele*
- *Boala depozitelor de lanţuri grele* (excepţională)

Afectarea renală se caracterizează, histologic, prin:

Manual de nefrologie

- *Leziuni tubulare* – întâlnite *constant*, sub forma unor depozite „în bandă", eozinofile, PAS pozitive, situate pe versantul extern al membranei bazale tubulare (în special la nivelul tubilor distali şi ai ansei Henle);
- *Leziuni glomerulare – glomeruloscleroza nodulară* este cea mai caracteristică, dar inconstantă, asemănătoare celei diabetice;
- *Leziuni vasculare* – depozite localizate în pereţii vaselor (artere, arteriole, capilare peritubulare).

În IF, depozitele sunt constituite din lanţuri uşoare de Ig monoclonale (*de tip κ* în 80% din cazuri), iar în microscopie electronică, depozitele apar dense, granulare, fine sau grosiere.

Clinic, se manifestă prin proteinurie variabilă: sindrom nefrotic în 25 – 67% din cazuri, proteinurie tubulară în 25%. Adesea, se asociază hematurie şi HTA. Insuficienţa renală este frecventă, precoce şi cu evoluţie rapidă.

Manifestările extrarenale sunt în special *hepatice* (hepatomegalie, alterarea testelor biologice hepatice, mai rar insuficienţă hepatocelulară sau hipertensiune portală) şi *cardiace* (cardiomegalie, insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm şi de conducere). Mai pot fi afectate: sistemul nervos central sau periferic, ganglionii limfatici, tubul digestiv, pancreasul, tiroida, suprarenalele etc.

MM se află la originea majorităţii cazurilor. Rareori, boala poate fi secundară altori sindroame limfoproliferative maligne (Waldenström, limfoame) sau unor gamapatii monoclonale benigne, ori poate fi aparent primitivă (15-30%) – în absenţa unei Ig monoclonale serice sau urinare detectabile (secreţie redusă? depozitare tisulară rapidă?).

Trăsăturile comune şi diferenţele dintre BDIM şi amiloidoza AL sunt descrise în tabelul 4:

Loc pt. Tabel 4

Supravieţuirea pacienţilor cu BDIM este foarte variabilă, de la o lună la 10 ani. Supravieţuirea medie la 5 ani este de 70%.

Tratamentul în cazurile asociate MM constă în chimioterapia acestuia. În absenţa malignităţii, chimioterapia este indicată în cazurile cu insuficienţă renală moderată (pentru prevenirea/încetinirea evoluţiei acesteia) sau în cazurile cu insuficienţă renală

Manual de nefrologie

severă şi manifestări extrarenale. Transplantul renal este excepţional practicat. Recidiva bolii pe rinichiul transplantat este regulă.

5. Glomerulopatiile cu depozite organizate monotipice se caracterizează prin depozite fibrilare (*GN fibrilare*) sau microtubulare (*GN imunotactoide*) în mezangiu şi în pereţii capilarelor glomerulare. Spre deosebire de amiloid, fibrilele sunt de dimensiuni mai mari, nu au structură beta-plisată şi nu se colorează cu roşu de Congo.

	GN fibrilare	**GN imunotactoide**
M.O.	Depozite mezangiale, hipercelularitate mezangială şi îngroşarea pereţilor capilari	
I.F.	Depozite liniare sau granulare în mezangiu şi în MBG. Foarte rar, depozitele sunt constituite din lanţuri uşoare de Ig monoclonale.	Depozite granulare, subendoteliale sau subepiteliale şi mezangiale. Depozitele sunt formate, de obicei din Ig monoclonale.
Asociere cu boli limfo-proliferative	Rar	Aproape constant (LLC, limfoame B)

6. Glomerulonefrita cu depozite intracapilare de IgM este specifică *bolii Waldenström*, în care reprezintă tipul cel mai frecvent de afectare renală, alături de amiloidoză. Se caracterizează prin *depozite* sub-endoteliale de material amorf, PAS pozitiv şi roşu Congo negativ, într-un număr variabil de capilare, care, în IF, este constituit din *IgM* (monoclonale). Uneori, aceste depozite sunt foarte abundente şi voluminoase, formând trombi, ce obstruează lumenele capilare.

7. Crioglobulinemia asociată maladiilor limfoproliferative poate fi de *tip I* sau de *tip II* (vezi "Crioglobulinemiile", în cadrul capitolului "Afectarea renală în vasculitele

Manual de nefrologie

sistemice"). Se întâlneşte în 5-10% din cazurile cu MM şi în 15-20% din cele cu boală Waldenström. Tipul I (crioglobulinemia monoclonală pură) este reprezentată de o Ig monoclonală completă sau numai dintr-un lanţ uşor (aproape întotdeauna de tip κ). Tipul II (crioglobulinemie mixtă) este constituită dintr-un component monoclonal (cel mai frecvent, de tip IgM) şi un component policlonal (IgG), componentul monoclonal comportându-se ca un factor reumatoid anti-IgG.

Afectarea renală este, din punct de vedere histologic, o *GN membrano-proliferativă* sau o GN *endocapilară difuză*. În M.O. se observă infiltraţie monocitară, depozite ("trombi") de-a lungul MBG şi intraluminal şi îngroşarea MBG. În crioglobulinemia tip II se poate asocia o *vasculită* a vaselor de calibru mic şi mediu. În IF, se constată depozite de Ig (tipul I) sau IgM, IgG şi C3 (tipul II). În M.E., aceste depozite sunt constituite din structuri organizate (fibrile, tubuli) sau cristaline.

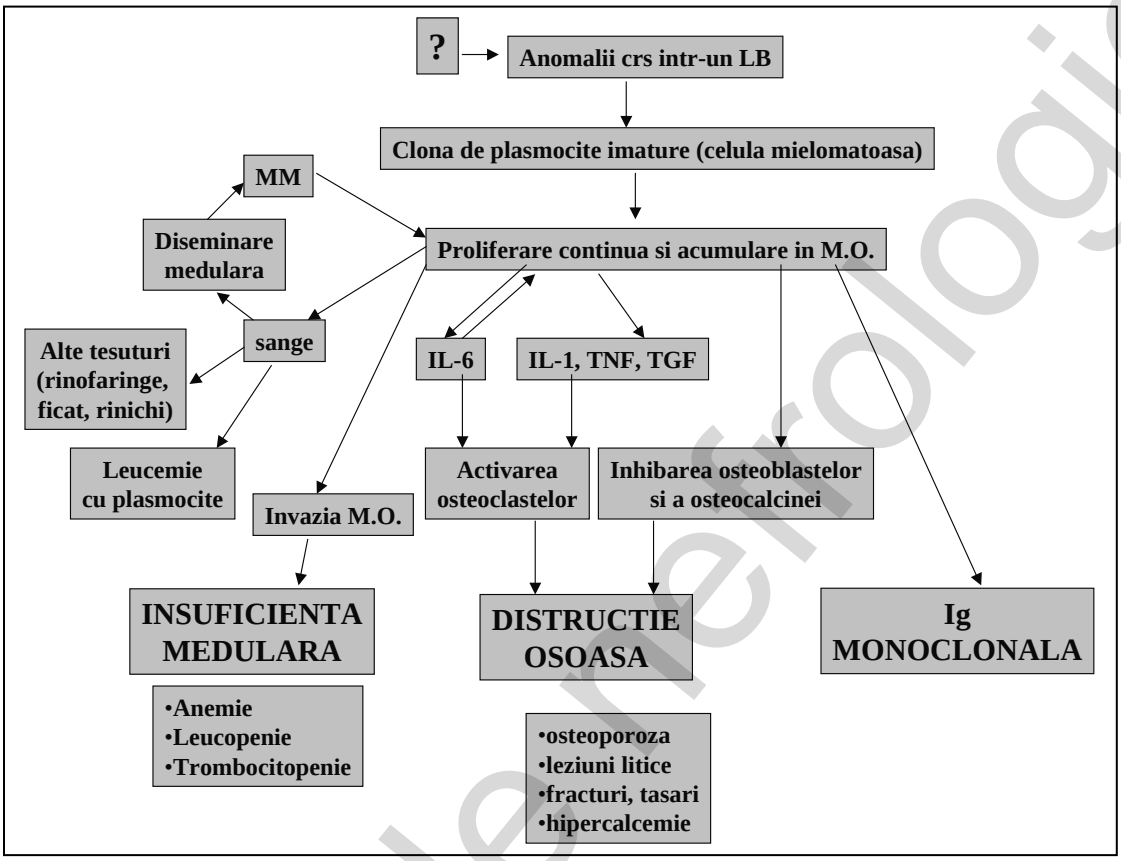
Clinic, se manifestă prin proteinurie, până la sindrom nefrotic, HTA, hematurie microscopică şi insuficienţă renală.

Bibliografie

- Baur-Chaubert A, Delacrétaz F, Schmidt PM. Myélome multiple. *Schweiz Med Forum* 2005; 5:309–316
- Berden JHM, Assmann KJM. Chapter 11: Renal involvement in collagen vascular diseases and dysproteinemias. In *Atlas of diseases of the kidney*, Schrier RW series ed., volume 4, Klahr S, volume ed. http://www.kidneyatlas.org/book4/adk4-11.pdf
- Gertz MA. Managing myeloma kidney**.** *Ann Intern Med* 2005;143:835-837.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351:1860-1873
- Mougenot B, Ronco P. La biopsie rénale dans les dysprotéinémies et les cryoglobulinémies. En *La biopsie rénale*, Droz D & Lantz B, eds. Editions Inserm, 1996
- Ronco PM, Acouturier P, Mougenot B. Kidney involvement in plasma cell dyscrasias. In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3rd edition. Davison, Cameron, Grünfeld et al, eds. Oxford University Press, New York, 2005

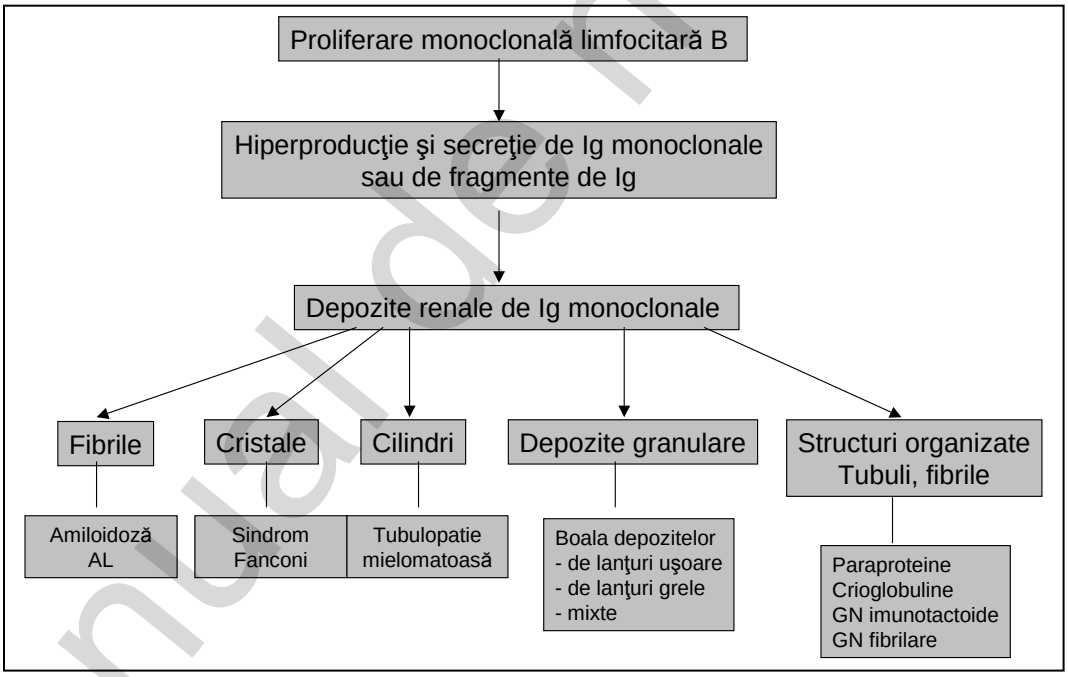
Manual de nefrologie

- **Figura 1. Patogeneza mielomului multiplu**



Manual de hematologie

Figura 2. Forme de afectare renală în MM



Manual de nefrologie

LEZIUNI RENALE	Mielom multiplu	Boala Waldenstrom	LLC Limfoame B
TUBULARE			
Tubulopatia mielomatoasa	+++	-	-
Leziuni tubulare proximale	+	-	-
Sdr. Fanconi	+	-	-
GLOMERULARE			
Amiloidoza AL (sau AH)	++	+	+
Boala depozitelor de lanturi de Ig monoclonale	++	+	-
Glomerulopatii cu depozite organizate (fibrilare si imunotactoide)	-	-	+
Crioglobulinemii de tip I si II	+	++	++
Depozite intracapilare de IgM	-	+	-
Altele (GNEC, GNLM)	+	+	+
INTERSTITIALE			
Infiltrate de celule tumorale	+ (exceptional)	++	++
Nefrocalcinoza	+	-	-
Pielonefrite	+	-	-

Tabel 1: Leziuni renale în bolile limfoproliferative

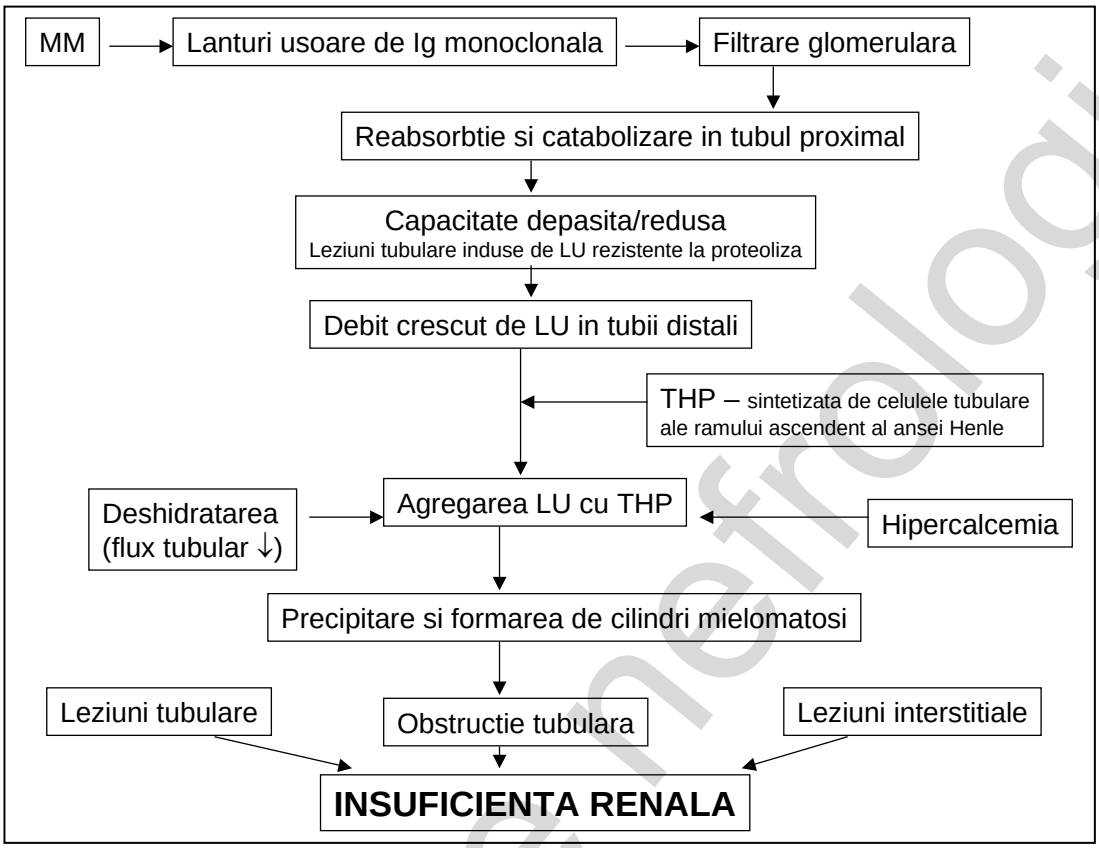
Manual de nefrologie

Tabel 2: Forme de prezentare clinică a afectării renale în MM

Forma de prezentare	Cauze
Insuficienţă renală acută (5-10%)	Deshidratare Hipercalcemie Tubulopatie mielomatoasă GN extracapilară
Insuficienţă renală cronică (45-75%)	Tubulopatie mielomatoasă ireversibilă Amiloidoză AL Infiltraţie plasmocitară (rară)
Proteinurie şi sindrom nefrotic (50-80%)	Amiloidoză AL Boala depozitelor de Ig monoclonale Crioglobulinemie
Sindrom Fanconi (1%)	Tubulopatie proximală
Leziuni secundare	Pielonefrită Nefrocalcinoză Nefropatie hiperuricemică

Manual de nefrologie

Fig. 3: Patogeneza tubulopatiei mielomatoase


MM
Lanturi usoare de Ig monoclonala
Filtrare glomerulara
Reabsorbtie si catabolizare in tubul proximal
Capacitate depasita/redusa
Leziuni tubulare induse de LU rezistente la proteoliza
Debit crescut de LU in tubii distali
THP – sintetizata de celulele tubulare ale ramului ascendent al ansei Henle
Deshidratarea (flux tubular ↓)
Agregarea LU cu THP
Hipercalcemia
Precipitare si formarea de cilindri mielomatosi
Leziuni tubulare
Obstructie tubulara
Leziuni interstitiale
INSUFICIENTA RENALA

Manual de nefrologie

Tabel 3: Factori de prognostic negativ în TM

Pentru funcţia renală:	*Pentru supravieţuire:*
▪ Sexul feminin	▪ Stadiul MM
▪ Leziunile interstiţiale	▪ Fibroza interstiţială
▪ Atrofia tubulară	▪ Atrofia tubulară
▪ Numărul cilindrilor	▪ Ireversibilitatea insuficienţei renale
▪ Creatininemia iniţială	▪ Răspunsul la chimioterapie
▪ Răspunsul la chimioterapie	▪ Hipercalcemia
	▪ Infecţiile

Manual de nefrologie

Tabel 4: Diagnostic diferenţial BDIM vs amiloidoza

	BDIM	**Amiloidoza AL**
Prezentare	Afectare predominant renală sau afectare multivisceralã	
Afecţiuni subiacente	Proliferări limfoplasmocitare maligne, în special MM; uneori proliferări benigne; posibil, forme „primitive”	
Ultrastructura depozitelor	Granulare, neorganizate	Fibrilare, structură beta-plisată
Proprietăţi tinctoriale	Roşu Congo –	Roşu Congo +
IF	Predominant κ	Predominant λ

Manual de nefrologie